

JP01211501

Publication Title:

JP01211501

Abstract:

Abstract not available for JP01211501

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

⑫ 公開特許公報(A) 平1-211501

⑤ Int. Cl. 4

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成1年(1989)8月24日

A 01 N 1/02

7215-4H

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全5頁)

⑭ 発明の名称 臓器の保存方法とその装置

⑯ 特 願 昭63-36555

⑰ 出 願 昭63(1988)2月19日

⑱ 発 明 者 坂 尾 伸 夫 茨城県つくば市二の宮3丁目16番2 株式会社ほくさん低温技術開発センター内

⑲ 出 願 人 株式会社ほくさん 北海道札幌市中央区北三条西1丁目2番地

⑳ 代 理 人 弁理士 齋藤 義雄

明 細 書

1 発明の名称 臓器の保存方法とその装置

2 特許請求の範囲

(1) 摘出した臓器を耐圧容器内にて、コリンズ液、生理的食塩水等の緩衝液に浸漬した状態で、当該緩衝液に大気圧より高く、臨界圧力以下の緩徐な加圧を付与すると共に、当該加圧による圧力値にあっての凝固点近傍温度まで、上記緩衝液を非凍結状態を保持して緩徐に冷却し、爾後当該臓器を実質的に同一の環境条件下に保存するようにしたことを特徴とする臓器の保存方法。

(2) 内槽に収容した液体冷媒を、所望温度に調整自在とした冷却装置と、当該液体冷媒中に浸漬され気密に形成された閉閉自在な耐圧容器と、摘出された臓器が収納される当該耐圧容器内に、コリンズ液、生理的食塩水等の緩衝液を注入充填可能とした給液装置と、前記液体冷媒により所望温度に冷却される耐圧容器内の緩衝液に、調整自在な気体圧力を付与可能とした加圧

装置とからなることを特徴とする臓器の保存装置。

3 発明の詳細な説明

《産業上の利用分野》

本発明は人体等から摘出した各種の臓器を活性を保った良好な状態で長期間保存する方法およびその装置に関する。

《従来の技術》

従来より摘出臓器を移植時まで保存することが行なわれているが、当該保存手段としては臓器の動脈または門脈から、血液と近似した性質をもつ約4℃のコリンズ液を注入して、これを静脈から排出させる所謂灌流法なるものが知られており、このような灌流処理後の臓器は上記4℃程度の温度条件にて貯蔵され、移植に際して貯蔵臓器に血流を付与してから用いるようにしている。

しかしながら、このような従来保存方法によるときは臓器の保存可能限度が肝臓で12時間、腎臓で96時間程度であり、このため臓器の供与と需要との時間的調整が難事となり、臓器移植の大きな

障害となっている。

ここで、当然、上記の 4°C を更に低温にすれば保存可能時間を長くすることが考えられるが、上記従来法を施した臓器を更に冷却し、凍結すれば細胞破壊が起こり、臓器自体を死滅させてしまうこととなる。

そこで、この問題を解決すべく本願人は既に特公昭61-582021（特許第1388857号）を以て下記の方法を提案した。

この方法は、凝固温度が 0°C であるコリンズ液、生理的食塩水等の血液均等灌流液とヘパリンなどの血液凝固防止剤との混合による緩衝液だけでなく、適時ジメチルスルオキシド（以下DMSOという）あるいはグリセリンのような凍害防止剤を用いるようにするのであり、さらに詳しくは、先ず上記緩衝液を環境液として、この中に摘出した臓器を置き、当該環境液の温度を徐々に降下させると共に、当該臓器の動脈あるいは門脈から同環境液を注入して、これを灌流させることで臓器の内部と外部とから同一温度で均一

よって同液の凝固点を降下させるように処理し、これにより上記従来法の -4°C に比し、はるかに低い -19°C といった低い温度まで、非凍結状態にて冷却を可能とし、当該臓器の保存期間を大幅に延長しようとするのが、その目的である。

《課題を解決するための手段》

本願では、上記の目的を解決するため、摘出した臓器を耐圧容器内にて、コリンズ液、生理的食塩水等の緩衝液に浸漬した状態下にて、当該緩衝液に大気圧より高く、臨界圧力以下の緩徐な加圧を付与すると共に、当該加圧による凝固点近傍温度まで、上記緩衝液を非凍結状態を保持して緩徐に冷却し、爾後当該臓器を実質的に同一の環境条件下に保存するようにしたことを特徴とする臓器の保存方法を提供しようとするのが第1の発明であり、当該方法の実施に用い得る内槽に収容した液体冷媒を、所望温度に調整自在とした冷却装置と、当該液体冷媒中に浸漬され気密に形成された開閉自在な耐圧容器と、摘出された臓器が収容された当該耐圧容器内に、コリンズ液、生理的食塩

に冷却していき、この際当該環境液の凝固温度（ 0°C ）の近傍（ $1\sim 2^{\circ}\text{C}$ ）まで冷却した後、この臓器を上記の凍害防止剤による環境液内へ移し、この環境液により、上記と同じく灌流を行って凝固温度である -5°C 近傍まで（ -4°C ）冷却するのであり、この状態のものを当該 -4°C 程度にて保存しようとするものである。

上記の方法によるときは、当該臓器は -4°C まで低温となり、しかも凍結してしまうことはないから、臓器の長期にわたる良好な保存が可能となるのであるが、かかる方法によっても現時点では凝固点が、さらに低い凍害防止剤を得ることができないことから、結局 -4°C 程度が低温下の限度となってしまうのであり、このため臓器の処理温度が低いほど保存の長期化が実現し得るに拘らず、これ以上の改善が不能とされている。

《発明が解決しようとする課題》

本発明は凍害防止剤に依存することなく、コリンズ液等の通常の緩衝液中に摘出臓器を入れ、当該緩衝液に対して圧力を付加し、この圧力上昇に

水等の緩衝液を注入充填可能とした給液装置と、前記液体冷媒により所望温度に冷却される耐圧容器内の緩衝液に、調整自在な気体圧力を付与可能とした加圧装置とからなることを特徴とする臓器の保存装置を第2の発明としている。

《実施例》

本願を説示するに際し、先ず第2発明に係る装置につき第1図の実施例によって、これを詳記すれば冷却装置1とこれに収納される耐圧容器2と、当該容器2内を昇圧するための加圧装置3とを具備している。

ここで上記冷却装置1は、既知の如くその断熱容器1aに、外側の真空断熱による外側層1b、液体窒素等の低温液化ガスが寒冷却LNとして満たされた中間層1c、そしてヘリウムガスHeが充填されている内側層1dとが具備され、内側層1dの内側に開口された内槽1eにはフロン等の液体冷媒1fが収納され、かくして中間層1cの寒冷却LNと上記液体冷媒1fとの熱交換媒体として上記のヘリウムガスHeが機能することとなるものである。

すなわち、このため圧力調整器1gによって当該ヘリウムガスHeの封入圧力を調整自在となし、当該圧力（密度）の調整により寒冷却源LNと液体冷媒1fとの熱交換速度が調節され、これによって液体冷媒1fの冷却速度が制御され得るようになってある。

さらに、当該冷却装置1は、上記内槽1eの液体冷媒1f内に浸漬された温度センサ1hとヒータ1iとが電気的コントローラ1jに結線されていると共に、モータ1kにより稼動される攪拌機1dも、液体冷媒1f内に設けられている。

次に前記耐圧容器2は上記内槽1eに内装載設される架台4上に載置されて、液体冷媒1fに浸漬されるが、器体2aとこれに密閉状態にて着脱自在な閉蓋2bとからなり、この閉成した耐圧容器2内には、前記のコリンズ液、生理的食塩水等による緩衝液Lを供給するための給液装置2cが付設されている。

ここで、図示例では緩衝液タンク2dの緩衝液Lが、緩衝液ポンプ2eにより給液パイプ2fを介し、

3iが貫着されて液室3dに開口していると共に、同管3iの気室3cから外部に引き出された管端側にはエア抜き弁3jが介接されている。

そこで、上記装置を用いて本願第1発明に係る方法を実施するには、肝臓、腎臓等の処理すべき摘出済の臓器Vを、前記緩衝液Lに浸漬状態となるよう耐圧容器2に収納密封し、この耐圧容器2は冷却装置1の内槽1eに収容されている液体冷媒1f内にて架台4上に納置する。

次に給液装置2cの緩衝液主開閉弁2gを開いて緩衝液ポンプ2eを稼動させるが、この際加圧装置3におけるエア抜き管3iのエア抜き弁3jと流通パイプ3bの緩衝液流通開閉弁3gを開成しておくのであり、これにより緩衝液タンク2d内の緩衝液Lが給液パイプ2fを介して緩衝液主開閉弁2gより耐圧容器2内に注入される。

上記注入に際し、流通パイプ3b-液室3d-ダイヤフラム3bに貫着のエア抜き管3iにより空気抜きが行われるため、注入された緩衝液Lは、耐圧容器2に充填し、さらに流通パイプ3bより液室3dに

緩衝液主開閉弁2gの開成により供給されるようになっており、緩衝液副開閉弁2hの開成により、当該緩衝液Lが耐圧容器2内の熱交換部2iを介して、液体冷媒1f内に浸漬された処理対象である臓器Vの動脈Vaまたは門脈Vbから緩衝液Lに開口の静脈Vcへも流入させ得るようになっており、図中2jは緩衝液L内に浸漬される圧力センサを示し前記電気的コントローラ1jに接続されている。

さらに、前記の加圧装置3につき図示の実施例によって説示すれば、加圧器3aはダイヤフラム3bによって気室3cと液室3dとに区画されていると共に、気室3cには気体ポンプ3eにより気体圧力を付与可能としてあり、しかも当該圧力の上昇が急速に行われ前記臓器Vが損傷を受けることなく徐々に加圧されることを保証するため、前記の電気的コントローラ1jにより制御される圧力調整器3fが連結されている。

一方前記液室3dは、緩衝液流通開閉弁3gを介して流通パイプ3bにより耐圧容器2内と連通させてあり、かつ前記のダイヤフラム3bにはエア抜き管

3iが貫着されて液室3dに開口していると共に、同管3iの気室3cから外部に引き出された管端側にはエア抜き弁3jが介接されている。

次に加圧装置3の気体ポンプ3eを稼動させることで気室3cに空気等を送り、これによりダイヤフラム3bを介して気体圧力を緩衝液Lに加えるが、この際急激な加圧は耐圧容器2内の臓器Vに損傷を与える虞れがあるので、気室3cに連通させた前記の圧力調整器3fを電気的コントローラ1jによって、プログラムコントロールするのがよい。

このようにして耐圧容器2内の圧力を、第2図に示す如く緩衝液Lが大気圧から臨界圧力（2200bar）以下、例えば2000barとなるまで昇圧し、緩衝液流通開閉弁3gを閉じて加圧を停止し、冷却装置1による冷却を開始する。

すなわち上記冷却装置1の稼動により、圧力調整器1gの調整による寒冷却源LNと液体冷媒1fとの熱交換速度調節を行って、液体冷媒1fの冷却速度を制御し、かつ温度センサ1hによる検知温度によって、前記中間層1cのHe封入圧力とヒータ1iの出力とを、電気的コントローラ1jにより制御する。

このようにして液体冷媒1fを精密に温度制御し、これにより耐圧容器2内の緩衝液Lを所望の温度に調整するのであり、この際の温度制御は、急激な温度変化が臓器Vに障害をもたらす虞れがあるところから、プログラムコントローラによって厳密な制御下で徐々に行うのであって、かつ第2図に示される如き緩衝液Lの圧力とその凝固点との関係に基づき、前記加圧による圧力値にあるの凝固点近傍温度まで降温させるのである。

従って、前記の如く2000barとしたときは、その凝固点である-19.5℃の近傍温度である例えば-19℃程度まで冷却することとなる。

そして、上記のような方法の実施にあつて臓器Vを単に緩衝液Lにより冷却するのでなく、給液装置2cにおける緩衝液副開閉弁2bを開いて緩衝液タンク2d内の緩衝液Lを、熱交換部2iを介して、臓器Vの動脈Vaか門脈Vbより静脈Veへ流過させるとか、耐圧容器2内の緩衝液L自体を臓器V内に還流させるようにすれば、当該臓器Vは内部からも同速度にて冷却され、より均一な冷却が行われ

リン等の凍害防止剤を混入しておけば、前記温度制御にあつて、若干の過冷状態が発生したとしても凍結を免れることとなるので、好都合である。

以上の如くして冷却処理が終つたならば、上記の実施例による装置をそのまま使用し、その冷却装置1を前記実施例では-19℃の恒温運転に切り換えて、そのまま臓器Vを保存しても、また耐圧容器2を内槽1eから引き上げて、図示しない別の保存恒温装置に収納して、当該臓器Vを実質的に前記近降降温度にて貯蔵するようにしてもよい。

《発明の効果》

本願にあつて第1発明は以上のようにして実施される方法の発明であるから、臓器を緩衝液の介在により加圧して冷却することにより、凍結を生じさせずに従来法に比し可成り低温まで冷却することができ、これにより非凍結状態での臓器保存期間を大幅に延長することが可能となり、臓器移植のより計画的な実施に資するところ大である。

ると共に冷却速度を上げることでもある。

上記のようにして緩衝液Lを凍結状態とすることなしに、例えば-19℃といった低温にして当該臓器Vを冷却することができることとなるが既述の実施例のように、先に緩衝液を加圧して所定の圧力値としてしまい、その後に冷却を行うようにしなくとも、当該昇圧を行いながら冷却も併行して実施するようにしてもよく、このようにすることで処理時間の短縮化が可能となる。

しかし、この際もちろん昇圧されて行く圧力値を継続的に検知し、当該圧力値における凝固点を常に下まわることのないよう温度制御することが必要となるから、例えば耐圧容器2内に設置した圧力センサ2jにより、緩衝液Lの圧力を検知し、その検知信号を前記電氣的コントローラ1jに入力し、これにより当該圧力に対する適正温度を演算させるようにしたコンピュータ制御を行うにし、これによって第2図の破線で示す如き温度制御を行うようにするのがよい。

また、上記緩衝液Lに、別途DMSOやグリセ

また、本願第2発明に係る第1発明の実施に供される保存装置にあつては、これまた前記の如くして構成されるものであるから、冷却装置、給液装置そして耐圧容器と気体圧力による加圧装置との適切な配設構成により、上記方法を円滑にして、かつ能率よく実施することができる。

4 図面の簡単な説明

第1図は本願第1発明に係る臓器の保存方法の実施に供することのできる保存装置の縦断正面説明図、第2図は同装置に用いられる緩衝液の圧力変化に対する凝固点の変動を示す図表である。

1 ……冷却装置

1e ……内槽

1f ……液体冷媒

2 ……耐圧容器

2c ……給液装置

3 ……加圧装置

L ……緩衝液

V ……臓器

代理人 弁理士 斎藤 義雄

第 1 图

